

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
 INSTITUT NATIONAL  
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
 PARIS

(11) N° de publication : 2 722 192

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 94 08327

(51) Int. Cl<sup>6</sup> : C 07 D 333/24, 307/81, 307/54, A 61 K 31/34,  
 31/38C 07 M 9:00

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 06.07.94.

(71) Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : DEBAERT MICHEL, BERTHELOT PASCAL et VACCHER CLAUDE.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 12.01.96 Bulletin 96/02.

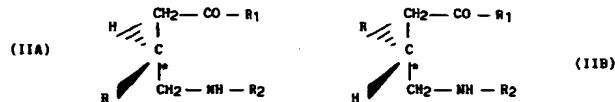
(73) Titulaire(s) :

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(74) Mandataire : ADIR ET COMPAGNIE.

(54) NOUVEAUX DERIVES DE L'ACIDE 4-AMINO BUTYRIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

(57) Composés de formules générales



R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont définis dans la description ainsi que les sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.  
 Médicaments.

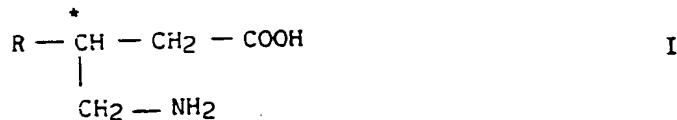
FR 2 722 192 - A1



L'invention concerne de nouveaux dérivés de l'acide 4-amino butyrique, leur procédé de préparation et les préparations pharmaceutiques qui les contiennent.

5 On connaît dans la littérature de nombreux dérivés arylpropioniques, qui possèdent notamment des propriétés analgésiques et antiinflammatoires. On connaît également le Baclofène ou acide 4-amino 3-(4- chlorophényl) butyrique, composé agoniste des récepteurs GABAB, utilisé en thérapeutique humaine pour ses propriétés antispastiques. D'autres acides 4-amino 3-aryl butyrique, notamment des dérivés hétéroaryl butyriques ont également été 10 décrits (J. Med. Chem. 1987, 30, 743 - 6), montrant une affinité pour le récepteur GABAB.

Les produits décrits dans cette publication ont la formule générale I :

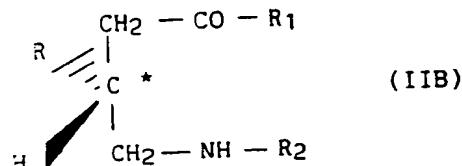
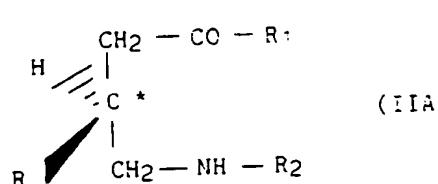


15 Le carbone porteur du signe \* possède quatre substituants différents et pour chaque composé de formule I il existe donc deux isomères ; l'un appelé R, l'autre S en fonction de la stéréochimie du carbone\*. La publication J. Med. Chem. 1987, 30, 743 - 6 ne décrit que les composés racémiques, c'est à dire le mélange de chacun des deux isomères.

Ces isomères, stéréoisomères optiques. images l'un de l'autre dans un miroir ont les mêmes propriétés physico-chimiques quelque soit l'état physique de la molécule. Il n'en est pas de même de leurs propriétés pharmacologiques.

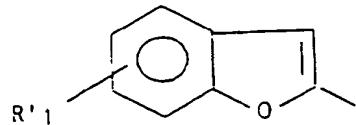
5 La demanderesse a présentement découvert que, de façon surprenante la séparation des produits de la publication J. Med. Chem 1987, 30, 743 - 6, ou d'analogues structuralement proches, en chacun de leurs isomères R et S permettait d'augmenter pour chacun des isomères R et S l'affinité pour le récepteur GABAB d'un facteur compris entre 10 et 100 par rapport au 10 mélange racémique de ces deux isomères tel que décrit précédemment.

Plus spécifiquement l'invention concerne donc de nouveaux dérivés de l'acide 4-amino butyrique répondant aux formules générales (IIA) et (IIB)



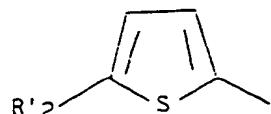
dans lesquelles

15 - R représente  
· un groupement

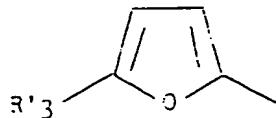


avec R', représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy,

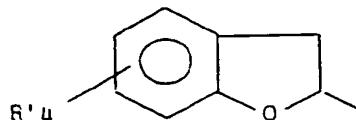
ou un groupement



avec R'2 représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement méthyle ou un atome de chlore ou de brome,  
 . ou un groupement



5        avec R'3 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,  
 . ou un groupement



avec R'4 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy

- 10        . R1 représente un groupe hydroxy, amino, alkyl inférieur amino ou alkoxy ou un atome d'halogène,
- . R2 représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur ou un radical acyle inférieur,

15        les produits de formule IIA et II8 étant isolés et ne pouvant être en mélange ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable,

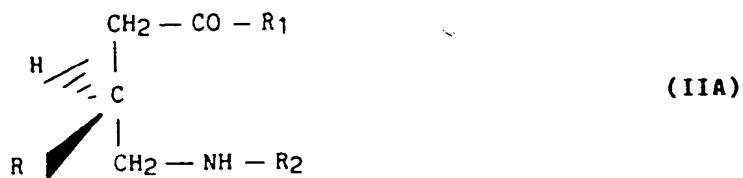
étant entendu que, sauf précision contraire, les termes alkyle inférieur, alkoxy inférieur et acyle inférieur signifiant des groupements contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

20        Parmi les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour salifier les composés de l'invention, on peut citer, à titre

d'exemple non exhaustif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, oxalique, malique, maléique, succinique, tartrique, méthane sulfonique, camphorique, camphosulfonique, la soude, la potasse, la triéthylamine, la diéthylamine, l'éthanolamine ou la diéthanolamine, l'arginine, la lysine...

Des cas particuliers de l'invention concernent :

. les dérivés de formule (IIA) :



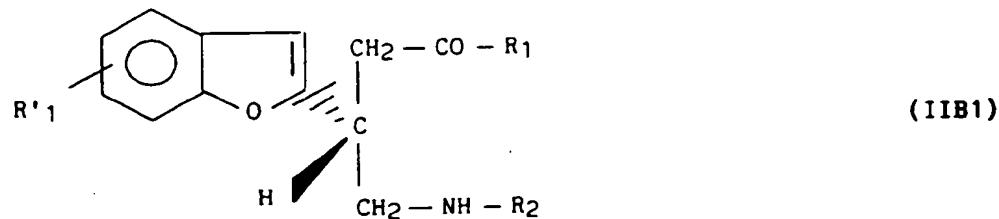
où R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même définition que précédemment ainsi que le cas 10 échéant leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptables,

. les dérivés de formule (IIB) :



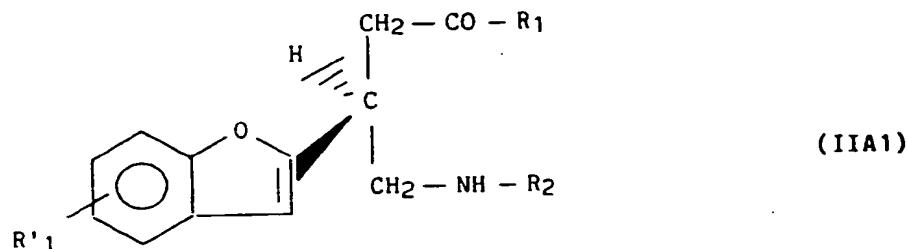
où R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même définition que précédemment ainsi que le cas 15 échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IIB1)



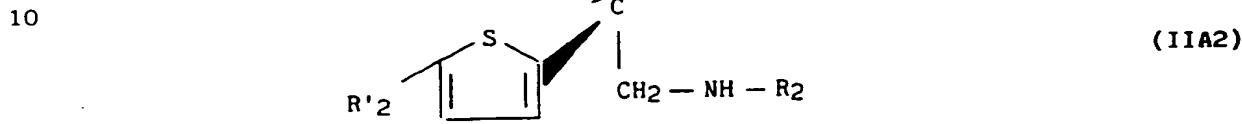
où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R'<sub>1</sub> ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

les dérivés de formule (IIA1) :



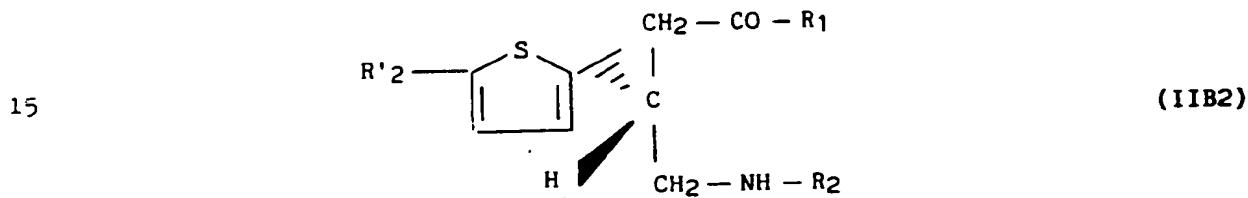
où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R'<sub>1</sub> ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

les dérivés de formule (IIA2) :



où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub> ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

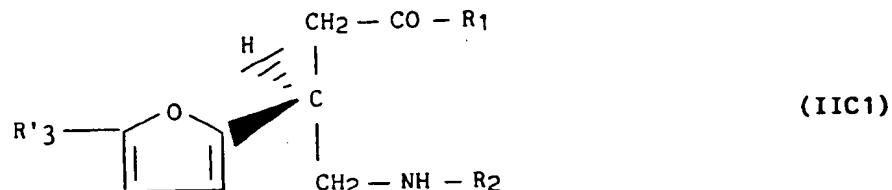
les dérivés de formule (IIB2) :



où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub> ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IIC1) :

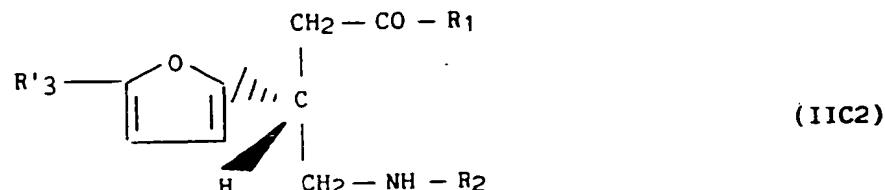
5



où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IIC2) :

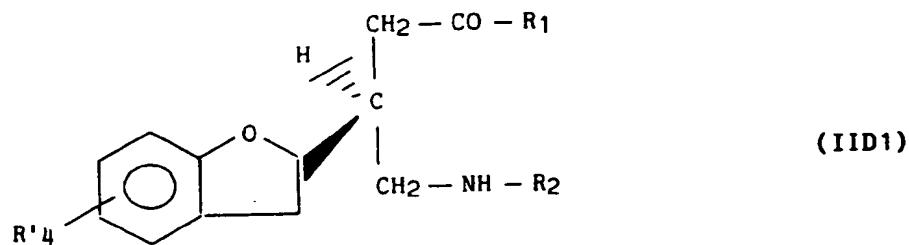
10



où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IID1) :

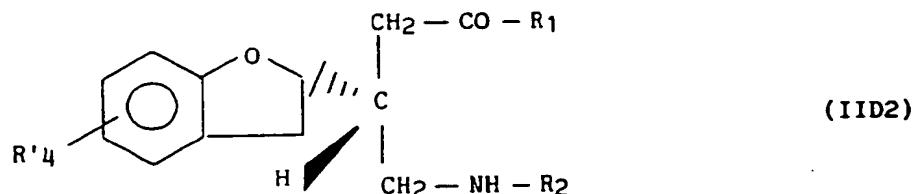
15



où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>4</sub> ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IID2) :

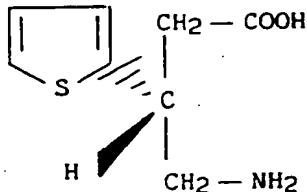
5



où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>4</sub> ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

10

. le dérivé de formule :

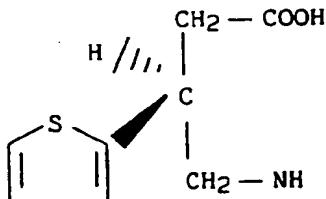


ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

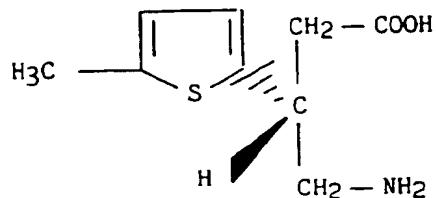
. le dérivé de formule :

15

ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

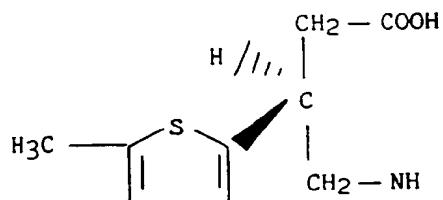


le dérivé de formule



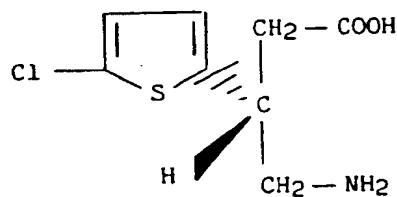
ainsi que sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

5 le dérivé de formule



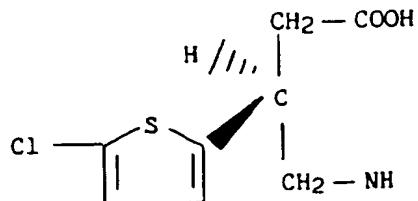
ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

le dérivé de formule



10 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

le dérivé de formule



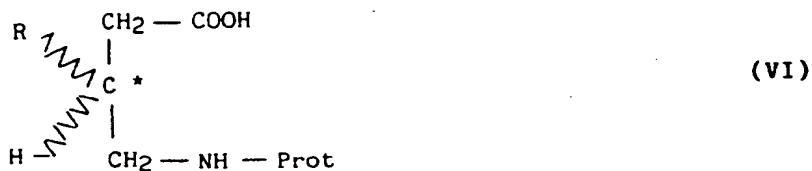
ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

L'invention s'étend aussi au procédé de préparation des dérivés de formule (IIA) et (IIB), caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première

- ou bien un dérivé de formule (III) :

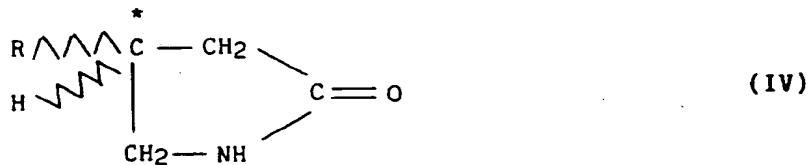


5 dans laquelle R a la même signification que précédemment, dont on protège la fonction aminée pour obtenir un produit de formule (VI) :



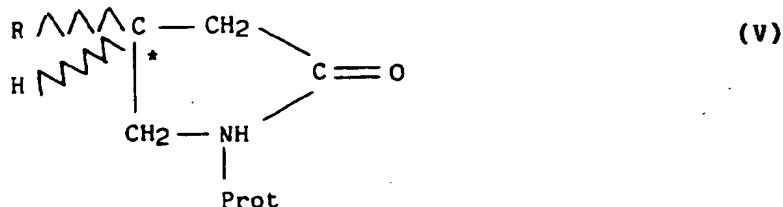
dans laquelle R a la même signification que précédemment et Prot signifie un groupement protecteur,

10 - ou bien un dérivé de formule (IV) :



où R a la même signification que dans la formule I

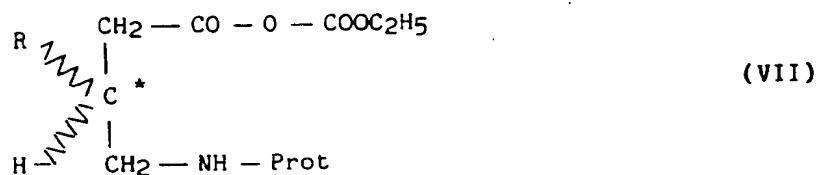
que l'on traite par un agent de protection du groupement NH pour conduire à un composé de formule générale (V) :



où R a la même signification que dans la formule I et Prot signifie un groupement protecteur,

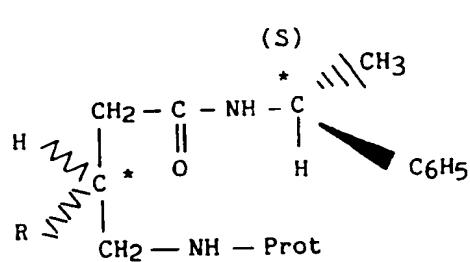
que l'on traite par un agent alcalin pour conduire à un dérivé de formule générale (VI) tel que défini précédemment,

dérivé de formule (VI) qui, quel que soit le procédé selon lequel il a été obtenu, est traité par le chloroformate d'éthyle et la triéthylamine pour obtenir un produit de formule (VII) non isolé,

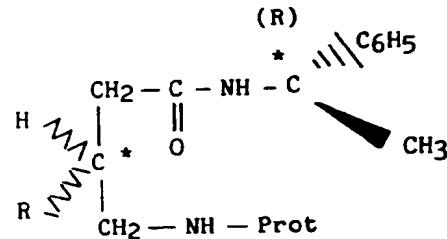


dans laquelle R et Prot ont la même signification que précédemment

10 dérivé de formule (VII) que l'on traite alors par la (S) (-)-a-méthylbenzylamine pour obtenir un dérivé de formule (VIIIA) ou par la (R)(+)-a-méthylbenzylamine pour obtenir un dérivé de formule (VIIIB)



(VIIIA)

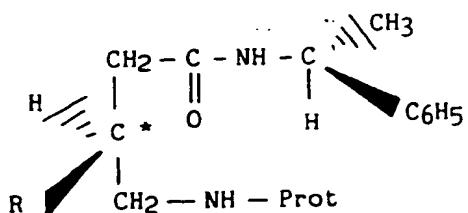


(VIIIB)

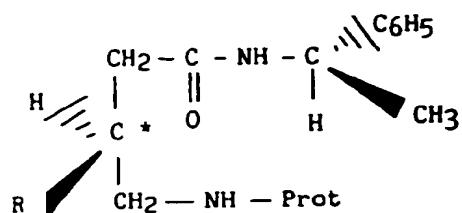
où R et Prot ont la même définition que précédemment

15 dont on sépare par HPLC les isomères ou bien (R,S.) et (S,S) ou bien (R,R) et (S,R) selon l'isomère de l'a-méthylbenzylamine utilisé pour obtenir les deux isomères (VIIIA) (R,S) et (VIIIA) (S,S) ou (VIIIB) (R,R) et (VIIIB) (S,R) c'est à dire :

d'une part



ou

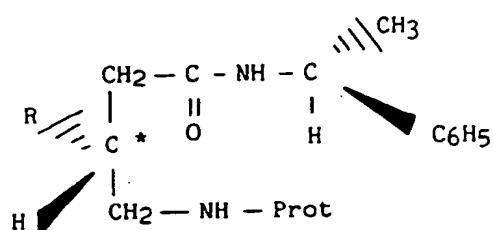


(VIIIA)

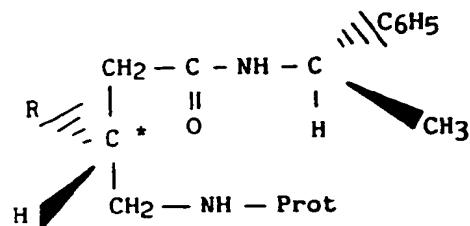
(VIIIB)

et

d'autre part



ou

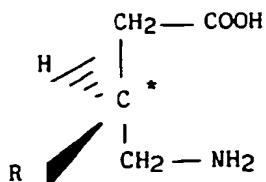


(VIIIA)

(VIIIB)

5 où R et Prot ont la même définition que précédemment,

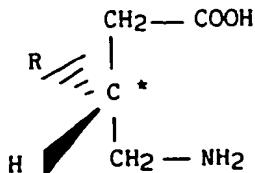
que l'on soumet à hydrolyse acide pour obtenir les dérivés de formule (IIA) :



(II/A)

, d'une part

et (IIB)



(II/B)

, d'autre part

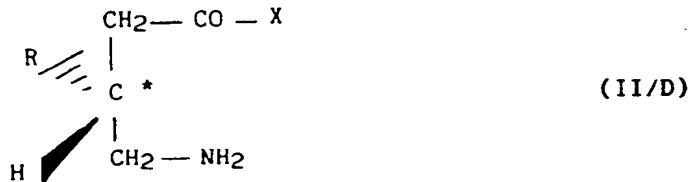
10 lesquels sont ensuite purifiés si on le désire par un ultime passage sur résine échangeuse d'ions et salifiés si on le souhaite par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

lesquels dérivés de formule II/A peuvent être, si on le désire, transformés par un agent d'halogénéation en leur halogénure de formule (II/C) :



5 cas particulier des dérivés de formule II/A dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'halogène, R<sub>2</sub> un atome d'hydrogène et R a la même signification que dans la formule II/A

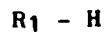
10 et parallélement, lesquels dérivés de formule II/B peuvent être, si on le désire, transformé par agent d'halogénéation en leur halogénure de formule (II/D) :



cas particulier des dérivés de formule (II/B) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'halogène, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène et R a la même signification que dans la formule (II/B),

15 dérivé de formule (II/A), (II/B), (II/C) ou (II/D) que l'on peut traiter, si on le désire :

- par un dérivé de formule :



20 dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement amino, alkyle inférieur amino ou alkoxy inférieur,

pour conduire à des dérivés de formule (IIA) ou (IIB) pour lequel R<sub>1</sub> représente un groupement amino, alkyle inférieur amino ou alkoxy inférieur,

- et si on le désire, par un agent d'alkylation de formule :

5 R<sub>21</sub> - X'

dans laquelle R<sub>21</sub> signifie un groupement alkyle inférieur et X' représente un atome d'halogène,

pour conduire à un dérivé de formule (IIA) ou (IIB), dans lequel R<sub>2</sub> représente un groupement alkyle inférieur,

10 ou bien encore, si on le désire, par un chlorure d'acide de formule :

R<sub>22</sub>Cl

ou un anhydride d'acide de formule :

R<sub>22</sub>OR<sub>22</sub>

15 R<sub>22</sub> signifiant un groupement acyle inférieur, pour conduire à un dérivé de formule (IIA) ou (IIB) dans lequel R<sub>2</sub> représente un groupement acyle inférieur,

dérivé de formule (IIA) ou (II/B), (II/C) ou (II/D) ou leur produit de transformation

20 qui est ensuite, si on le désire, salifié par addition d'une base ou d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (IIA) et (IIB) possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils possèdent une affinité très importante et sélective pour le récepteur GABAB, supérieure à celle des dérivés de l'art antérieur.

Certains d'entre eux possèdent une activité antagoniste des récepteurs GABA<sub>B</sub> et à ce titre peuvent être administrés dans le traitement des troubles de la mémoire, de la toux, les troubles mentaux de la sénescence, ainsi que dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

5 D'autres composés, à l'inverse, présentent une activité agoniste et s'adressent alors à des sujets spastiques ou souffrant d'angine de poitrine.

10 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les dérivés de formule (II), ou un de leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

15 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent à l'administration orale, parentéale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou pulmonaire et notamment les préparations injectables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les paquets, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermatiques...

20 La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 1 mg et 1 gramme par 24 heures.

25 Les exemples qui suivent illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

### EXEMPLE 1 :

ACIDE (S)-3-( THIEN-2-YL)4-AMINO BUTANOIQUE

Stade A : Acide (R.S) 3-(thien-2-yl)4-tert butoxycarboxylamino butanoïque

5 Une solution de di-tert-butylcarbonate est additionnée lentement à une solution d'acide (R.S) 3-(thien-2-yl)4-aminobutanoïque dans le mélange dioxane/eau (2/1) dont le pH a été préalablement ajusté à 10 par addition de Na OH 1N. La solution est alors agitée pendant 20 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé, on reprend par l'eau, et on lave à l'éther, on acidifie par l'acide citrique et on extrait à l'acétate d'éthyle. On séche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est trituré avec l'éther diisopropylique et recristallisé dans l'hexane.

Rendement : 87 %

Point de fusion : 108 - 110°C

### Analyse élémentaire

	C	H	N	S
Calculée	54.73	6.71	4.90	11.21
Touvée	54.30	6.95	5.35	11.84

## 20 Spectrométrie

## Infra-rouge

- ✓ CO acide  $1650\text{ cm}^{-1}$
- ✓ CO (B-OC)  $1720\text{ cm}^{-1}$

Résonance Magnétique Nucléaire  $^1\text{H}$        $\text{CDCl}_3$       80MHz

25       $\delta$  : 1.50 ppm      singulet 9H C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  
            $\delta$  : 2.75 ppm      doublet 2H CH<sub>2</sub>(CO) ; JCH<sub>2</sub>-CH : 6.8Hz

Stade B : N( $\alpha$ )-(Methyl Benzyl)-3-(thien-2-yl)4-tert.butoxycarbonylamino butanamide [Diastéréoisomère A et Diastéréoisomère B]

Dissoudre 2.210-3 mole du produit obtenu au stade A dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Refroidir vers -15°C. Ajouter 2.2.10-3 mole de triéthylamine et 2.2.10-3 mole de chloroformiate d'éthyle et agiter pendant 30 minutes. Ajouter alors 2.2.10-3 mole de (S) (-) $\alpha$  méthyl benzylamine et laisser 20 heures en contact en laissant revenir à température ambiante. Eliminer le précipité, évaporer à sec. Séparer les deux diastéréoisomères par C.L.H.P. préparative (Support : silice normale ; Granulométrie 10-40 µm ; diamètre 40 mm).

Solvant Ether de pétrole (40° - 60°C) / Acetate d'éthyle (50/50)

Détection UV : 260 nm

Rendement : 88,5 %

Point de fusion Diastéréoisomère A : 140 - 142°C  
B : 146 - 147°C

Analyse élémentaire

Diastéréoisomère A

	C	H	N	S
Calculée	64.92	7.26	7.21	8.25
Trouvée	64.92	7.57	7.42	8.25

Diastéréoisomère B

	C	H	N	S
Calculée	64.92	7.26	7.21	8.25
Trouvée	65.15	7.61	7.37	7.97

Caractéristiques spectrales

Infra-rouge

Diastéréoisomère A : v NH : 3300 cm<sup>-1</sup> v CO : 1640 ; 1690 cm<sup>-1</sup>  
Diastéréoisomère B : v NH : 3340 cm<sup>-1</sup> v CO : 1650 ; 1700 cm<sup>-1</sup>

Résonance Magnétique Nucléaire <sup>1</sup>H

Diastéréoisomère A

1.31 ppm : doublet 3H JCH<sub>3</sub>-CH : 7.1Hz CH(CH<sub>3</sub>)  
3.33 ppm : multiplet 2H CH<sub>2</sub> N

## Diastéréoisomère B

1.41 ppm : doublet 3H JCH<sub>3</sub>-CH : 7.1Hz CH(CH<sub>3</sub>)3.39 ppm : multiplet 2H CH<sub>2</sub> NPouvoir Rotatoire5 A  $[\alpha]_D^{22^\circ\text{C}} = -53.8^\circ$  (C = 1.89 g / 100 ml CHCl<sub>3</sub>)  
B  $[\alpha]_D^{22^\circ\text{C}} = -20.7^\circ$  (C = 2.05 g / 100 ml CHCl<sub>3</sub>)Stade C : Acide 3-(thien-2-yl)-4-amino butanoïque (S)10 Chauffer à reflux pendant 2 heures le diastéréoisomère A obtenu au stade précédent en présence d'acide chlorhydrique 6N. Refroidir. Laver au chloroforme. Evaporer la phase aqueuse à sec. Répendre par l'eau. Ajouter ensuite l'ammoniaque concentrée puis extraire à l'acétate d'éthyle pour éliminer la benzylamine. Eliminer le solvant sous pression réduite. Solubiliser le produit dans le minimum d'acide trifluoroacétique. Chromatographier sur résine échangeuse d'ions Dowex 50 WH<sup>+</sup>. Laver à l'eau jusqu'à pH7, puis éluer à l'ammoniaque 2N. Evaporer la phase aqueuse sous 15 pression réduite. Recristalliser.Rendement : 25 %Point de fusion : 162 - 163,5° CPouvoir Rotatoire  $[\alpha]_D^{17^\circ\text{C}} = +8.75^\circ$  (C = 0.16 g / 100 ml, CHCl<sub>3</sub>)20 **EXEMPLE 2 :****ACIDE 3-(THIEN-2-YL)-4-AMINO BUTANOIQUE (R)**

En procédant comme dans l'exemple 1 stade C mais en utilisant le diastéréoisomère B obtenu exemple 1 stade B au lieu du diastéréoisomère A, on obtient le produit du titre.

25 Rendement : 20 %Point de fusion : 171 - 173° CPouvoir Rotatoire  $[\alpha]_D^{17^\circ\text{C}} = -4.81^\circ$  (C = 0.166 g / 100 ml, CHCl<sub>3</sub>)

## EXEMPLE 3 :

## ACIDE 3-(5-METHYL THIEN-2-YL)-4-AMINO BUTANOIQUE (S)

Stade A : Acide 3-(5-méthyl thien-2-yl)4-tert.butoxy carbonylamino butanoïque (R.S)

5 Ajouter à température ambiante 4 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse d'hydroxyde de lithium N à une solution de 0,001 mole de 1-tert.butoxycarbonyl 3-(5-méthyl thien-2-yl)pyrrolidin-2-one dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Agiter 30 minutes et évaporer le solvant sous pression réduite. Reprendre par l'eau. Acidifier par une solution d'acide acétique à 10 %. Extraire par l'acétate d'éthyle. Sécher sur sulfate de magnésium. Filtrer et évaporer à sec. Triturer le résidu huileux dans l'hexane. Essorer. Recristalliser dans un mélange éther diisopropylique - alcool 95°.

10

10

Rendement : 70 %

Point de fusion : 129 - 131°C

Composition centésinale

15

	C	H	N	S
Calculée	56.13	7.01	4.67	10.69
Trouvée	55.95	6.82	4.29	10.54

Caractéristiques spectrales

20

Infra-rouge

ν NH : 3300 cm<sup>-1</sup> ν CO : 1650 cm<sup>-1</sup> acide

Résonance Magnétique Nucléaire CDCl<sub>3</sub> 80MHz

1.40 ppm singulet : 9H OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

2.48 ppm doublet : 3H CH<sub>3</sub> JCH<sub>3</sub>-H<sub>4</sub> : 1.0 Hz

25

Stade B : N-(α)-(méthylbenzyl)-3-(5-méthylthien-2-yl)-4-tert.butoxy carboxyl amino butanamide [Diastéréoisomère A et Diastéréoisomère B].

En procédant comme dans l'exemple 1 stade B à partir du produit obtenu au stade précédent on obtient les diastéréoisomères du titre.

30

Rendement : 66 %

Point de fusion : 122 - 124°C diastéréoisomère A  
 146 - 149°C diastéréoisomère B

Composition centésinale

Diastéréoisomère A

	C	H	N	S
Calculée	65.65	7.51	6.96	7.96
Trouvée	65.21	7.63	7.16	7.93

Diastéréoisomère B

	C	H	N	S
Calculée	65.65	7.51	6.96	7.96
Trouvée	64.77	7.52	6.90	7.63

Caractéristique spectrales

Infra-rouge

Diastéréoisomère A  $\nu$  NH : 3380  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  CO : 1700 - 1650  $\text{cm}^{-1}$

Diastéréoisomère B  $\nu$  NH : 3380  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  CO : 1700 - 1650  $\text{cm}^{-1}$

Résonance Magnétique Nucléaire  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$  300 MHZ

Diastéréoisomère A

$\delta$ ppm 1.38	d	3H	$\text{JCH}_3\text{-CH}$ : 7.1Hz	$\text{CH-CH}_3$
$\delta$ ppm 1.46	s	9H		$\text{OC(CH}_3)_3$

Diastéréoisomère B

$\delta$ ppm 1.42	s	9H		$\text{C(CH}_3)_3$
$\delta$ ppm 1.48	d	3H	$\text{JCH}_3\text{-CH}$ : 7.1Hz	$\text{CH(CH}_3)$

Pouvoir Rotatoire

Diastéréoisomère A  $[\alpha]_D^{21.5^\circ\text{C}} = -47.17$  ( $C = 1.94$  g / 100 ml ;  $\text{H}_2\text{O}$ )

Diastéréoisomère B  $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -15.27$  ( $C = 1.90$  g / 100 ml ;  $\text{H}_2\text{O}$ )

Stade C : Acide 3-(5-méthyl thien-2-yl)-4-aminobutanoïque (S)

En procédant comme dans l'exemple 1 stade C on obtient le produit du titre.

Solvant de recristallisation : Alcool 95°

Rendement : 16 %

Point de fusion : 158 - 163°C

Pouvoir Rotatoire

5  $[\alpha]_D^{21.5^\circ\text{C}} = + 3.75^\circ$  (C = 0.96 g / 100 ml ; H<sub>2</sub>O)

**EXEMPLE 4 :**

**ACIDE 3-(5-METHYL THIEN-2-YL)-4-AMINO BUTANOIQUE (R)**

En procédant comme dans l'exemple 3 stade C mais en utilisant le diastéréoisomère B obtenu exemple 3 stade B au lieu du diastéréoisomère A, on obtient le produit du titre.

Rendement : 30 %

Point de fusion : 163°C (Alcool 95°)

Pouvoir rotatoire

$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = - 1.64^\circ$  (C = 0.425 g / 100 ml ; H<sub>2</sub>O)

15 **EXEMPLE 5 :**

**ACIDE 3-(5-CHLORO THIEN-2-YL)4-AMINO BUTANOIQUE (ENANTIOMERE A)**

Stade A : Acide 3-(5-chloro thien-2-yl)4-tert.butoxy carbonylamino butanoïque (R, S)

20 En procédant comme dans l'exemple 1, stade A mais en remplaçant l'acide 3-thienyl-2-)4-amino butanoïque (R.S) par l'acide 3-(5-chloro thien-2-yl)-4-amino butanoïque (R.S) on obtient le produit du titre.

Rendement : 90 %

Point de fusion : 136 - 139°C

Composition centésimale

	C	H	N	S	Cl
25 Calculée	48.82	5.67	4.37	10.02	11.08
Trouvée	48.60	5.57	4.51	10.17	10.81

Caractéristiques spectrales

## Infra-rouge

 $\nu$  NH : 3400  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  CO : 1710  $\text{cm}^{-1}$ Résonance Magnétique Nucléaire 1H  $\text{CDCl}_3$  80MHz

5  $\delta$  ppm 1.43 ppm singulet : 9H C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  
 $\delta$  ppm 2.63 ppm doublet : J = 6.2Hz CH<sub>2</sub> CO

Stade B : N-( $\alpha$ -méthylbenzyl)-3-(5-chlorothien-2-yl)-4-tert.butoxy carbonyl amino butanamide (diastéréoisomère A et diastéréoisomère B)

10 En procédant comme dans l'exemple 1 stade B mais en utilisant le racémique obtenu au stade A on obtient les diastéréoisomères du titre.

## Diastéréoisomère A

Solvant de recristallisation : Hexane / Acetate d'éthyle / 80 / 20Rendement : 40 %15 Point de fusion : 126 - 127°C

## Composition centésimale

	C	H	N	S	Cl
Calculée	59.63	6.43	6.62	7.58	8.38
Trouvée	59.90	6.56	6.83	7.43	8.14

20 Caractéristiques spectrales

## Infra-rouge

 $\nu$  NH : 3340  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  CO(NHCOO) : 1700  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  CO CONHCH : 1650  $\text{cm}^{-1}$ Résonance Magnétique Nucléaire 1H  $\text{CDCl}_3$   $\nu$  300MHz

25  $\delta$  ppm 1.40 ppm doublet : J = 6.50 Hz : 3H CH-CH<sub>3</sub>  
 $\delta$  ppm 1.45 ppm singulet : 9H C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

## Diastéréoisomère B

Solvant de recristallisation : Hexane / Acetate d'éthyle 80 / 20Rendement : 42 %Point de fusion : 155 - 156°C

## Composition centésimale

	C	H	N	S	Cl
Calculée	59.63	6.43	6.62	7.58	8.38
Trouvée	59.80	6.40	6.51	7.47	8.21

5 Caractéristiques spectrales

## Infra-rouge

$\nu$  CO ; NHC<sub>2</sub>O : 1700 cm<sup>-1</sup>  $\nu$  CO ; CONHCH : 1650 cm<sup>-1</sup>

Résonance Magnétique Nucléaire 1H (Solvant CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  : 300 MHz

$\delta$  ppm 1.40 ppm doublet J = 6.5 Hz : 3H CH-CH<sub>3</sub>

10  $\delta$  ppm 1.45 ppm singulet 9H(C-CH<sub>3</sub>)

Stade C : Acide 3-(5-chlorothien-2-yl)-4-amino butanoïque(énanthiomère A)

En procédant comme dans l'exemple 1 stade C on obtient le produit du titre.

Solvant de recristallisation : Alcool à 95°

15 Point de fusion : 184 - 186°C

Rendement : 16 %

Pouvoir rotatoire

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -2.0^\circ$  (C = 3 mg / 2 ml ; H<sub>2</sub>O)

## EXEMPLE 6 :

20 ACIDE 3-(5-CHLOROTHIEN-2-YL)4-AMINOBUTANOIQUE (ENANTIOMÈRE B)

En procédant comme dans l'exemple 5 stade C mais en utilisant le diastéréoisomère B obtenu exemple 5 stade B au lieu deu diastéréoisomère B, on obtient le produit du titre.

Solvant de recristallisation : alcool à 95 °C

25 Rendement : 18 %

Point de fusion : 179 - 181°C

Pouvoir rotatoire

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = +1.3^\circ$  (C = 3.1 mg / 2 ml ; H<sub>2</sub>O)

En procédant comme dans les exemple précédents on obtient ainsi :

- 5 . l'acide 3-(benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- . l'acide 3-(benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (R)
- . l'acide 3-(5-methoxy benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- 10 . l'acide 3-(5-methoxy benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (R)
- . l'acide 3-(5-bromo thien-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- . l'acide 3-(5-bromo thien-2-yl)4-amino butanoïque (R)
- . l'acide 3-(furan-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- 15 . l'acide 3-(furan-2-yl)4-amino butanoïque (R)
- . l'acide 3-(5-methyl furan-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- . l'acide 3-(5-methyl furan-2-yl)4-amino butanoïque (R)
- . l'acide 3-(2,3-dihydro benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- . l'acide 3-(2,3-dihydro benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (R)
- . l'acide 3-(5-methoxy 2,3-dihydro benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- 20 . l'acide 3-(5-methoxy 2,3-dihydro benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (R)

#### ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

##### EXEMPLE A : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

La toxicité aigue a été appréciée après administration orale à des lots de souris ( $20 \pm 2$  grammes) de doses croissantes (0,05 ; 0,1 ; 0,25 ; 0,50 ; 20 0,75 g/kg). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement.

Il apparaît que les composés de l'invention sont atoxiques.

##### EXEMPLE B : ETUDE DE L'AFFINITE POUR LE RECEPTEURS GABA<sub>B</sub>

25 Cette étude a été effectuée selon les techniques classiques d'étude de binding.

Il apparaît que les composés de l'invention quelle que soit leur configuration ont une affinité 10 à 100 fois supérieure à celle duracémique correspondant.

5 Ainsi l'acide 3-(thien-2-yl)4-amino butanoïque (R,S) non inclus dans l'invention a une IC<sub>50</sub> de 0,8 µM en présence de R(-) [<sup>3</sup>H] baclofène. Dans les mêmes conditions l'acide 3-(thien-2-yl)4-amino butanoïque (R) à une IC<sub>50</sub> de 0,01 µM.

L'acide 3-(thien-2-yl)4-amino butanoïque (S) a une IC<sub>50</sub> du 0,009 µM soit respectivement des gains d'affinité de l'ordre de 80 et 90.

10 EXEMPLE C :

Les produits de l'invention antagonisent l'activité excitatrice induite par des agents convulsivants dans des préparations d'hippocampe.

15 Des hippocampes ont été préparés à partir de cerveaux de rates adultes sacrifiées. Des coupes transversales ont été placés dans un milieu de conservation. Après 1 h 30 d'incubation les préparations isolées ont été placées sous enregistrement, perfusées par une solution saline et oxygénées. Il apparaît des potentiels spontanés liés aux cellules pyramidales CA3.

On induit une excitation par addition de bicuculline (50 µM).

20 On ajoute ensuite les produits de l'invention à diverses concentrations ou le baclofène.

25 Le baclofène ou les produits de l'invention sont perfusés pendant des périodes de 10 minutes. le taux d'excitation est calculé pendant les quatre minutes précédant la perfusion du baclofène ou des produits de l'invention et durant les quatre dernières minutes de la perfusion des produits à étudier.

L'inhibition est exprimée en pourcentage par rapport au taux initial, ce qui permet de terminer une concentration inhibitrice 50 (IC<sub>50</sub>).

Les produits de l'invention ont une IC<sub>50</sub> comprise entre 1 et 5  $\mu$ M.

**EXEMPLE D : STIMULATION DE LA SYNTHESE D'AMP CYCLIQUE AU NIVEAU CEREBRAL**

Les composés à tester sont administrés à la dose de 10 mg/kg par voie intrapéritonéale chez la souris de souche OF1 /IFFA Credo.

24 heures après la dernière injection, les animaux sont sacrifiés par congélation, l'AMPc présent dans ces structures cérébrales est dosé par radio immunologie selon la méthode d'Amersham (protéine spécifique liante).

10 Certains composés de l'invention apparaissent comme étant capables d'augmenter fortement la synthèse d'AMP cyclique cérébrale.

**EXEMPLE E : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES**

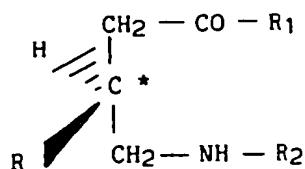
Comprimés dosés à 0,2 mg d'acide 3-(thien-2-yl)4-amino butanoïque (S).

Formule pour 1000 comprimés :

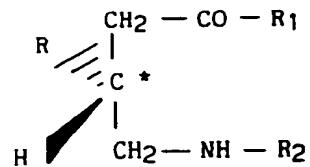
15	Acide 3-(thien-2-yl)4-amino butanoïque (S) .....	0,2 g
	Amidon de blé .....	20 g
	Amidon de maïs .....	20 g
	Lactose .....	75 g
20	Stéarate de magnésium .....	2 g
	Silice .....	1 g
	Hydroxy propylcellulose .....	2 g.

## REVENDICATIONS

## 1. Dérivés de formule générale (IIA) ET (IIB)



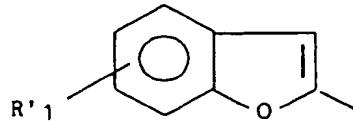
(IIA)



(IIB)

dans lesquelles

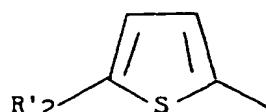
5 - R représente  
. un groupement



avec R'1 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy,

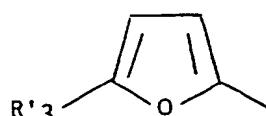
. ou un groupement

10



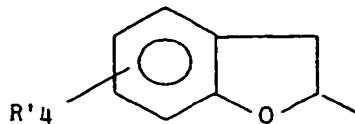
avec R'2 représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement méthyle ou un atome de chlore ou de brome,

. ou un groupement



avec R'3 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

. ou un groupement.



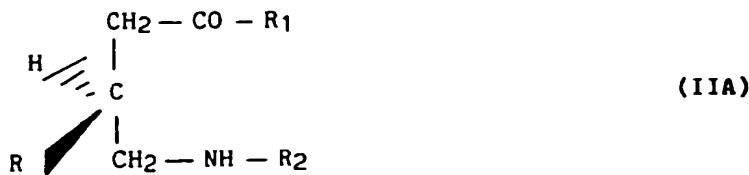
avec R'4 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy

- $R_1$  représente un groupe hydroxy, amino, alkyl inférieur amino ou alkoxy ou un atome d'halogène,
- $R_2$  représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur ou un radical acyle inférieur,

les produits de formule IIA et IIB étant isolés et ne pouvant être en mélange ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que, sauf précision contraire, les termes alkyle inférieur, alkoxy inférieur et acyle inférieur signifiant des groupements contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

15 2. Dérivés de formule (IIA) selon la revendication 1 :



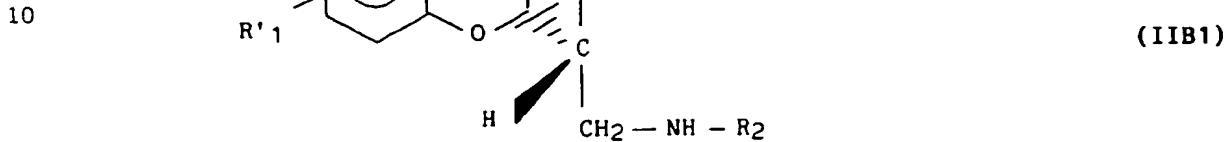
où R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptables.

3. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIB)



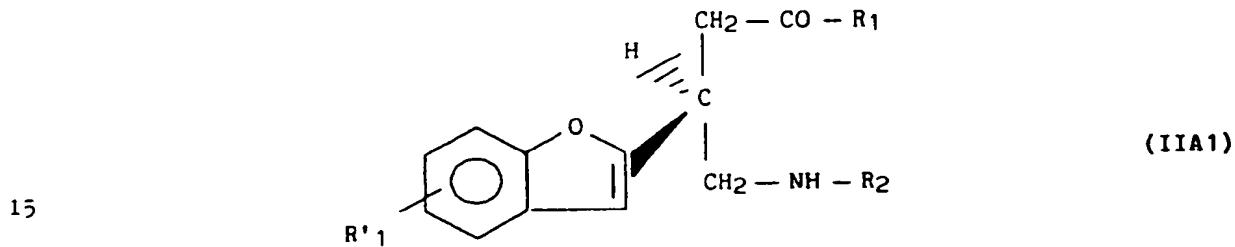
où R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIB1)



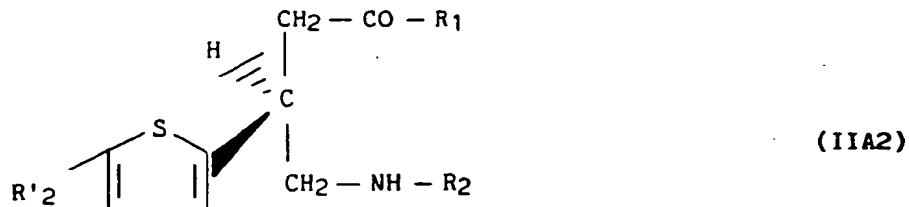
où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R'<sub>1</sub> ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIA1) :



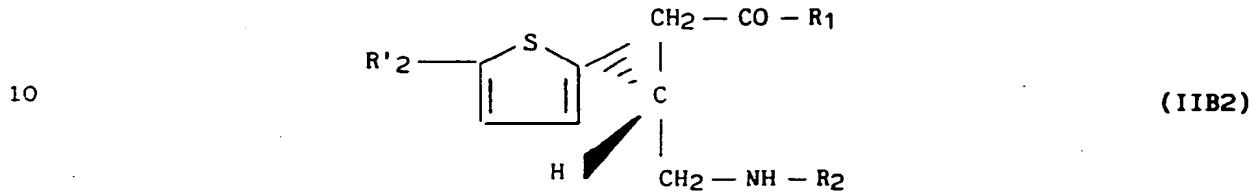
où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R'<sub>2</sub> ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIA2) :



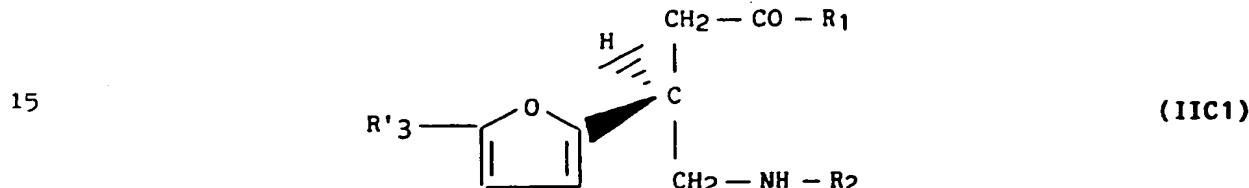
où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub> ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIB2) :



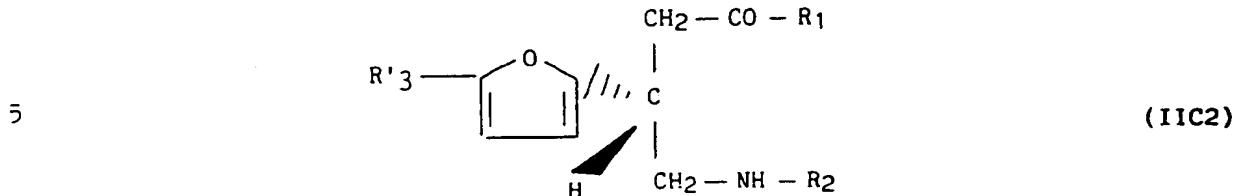
où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub> ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

8. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIC1) :



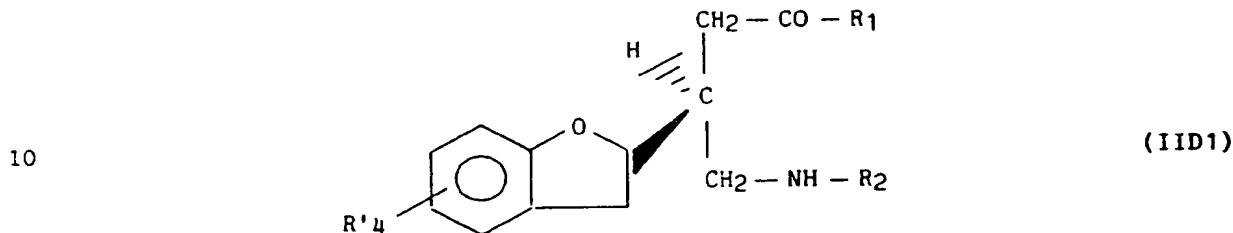
où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIC2) :



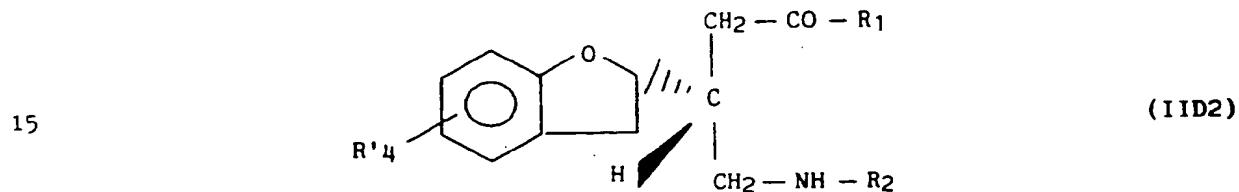
où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> ont la même définition que ainsi que, dans la revendication 1 le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IID1) :



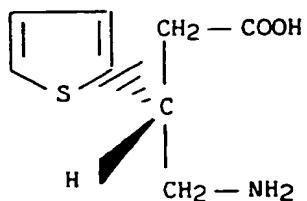
où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>4</sub> ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IID2) :



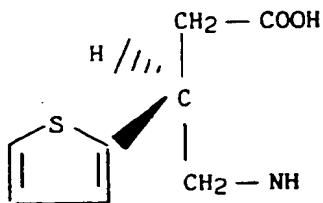
où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'4 ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Dérivé selon la revendication 1 de formule :



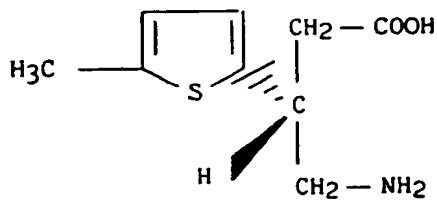
ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Dérivé selon la revendication 1 de formule :



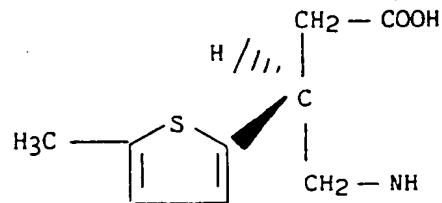
10 ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

14. Dérivé selon la revendication 1 de formule



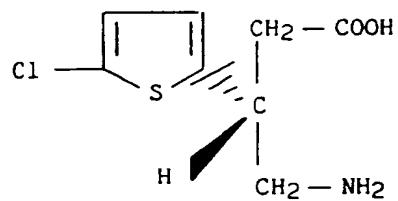
15 ainsi que sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15. Dérivé selon la revendication 1 de formule



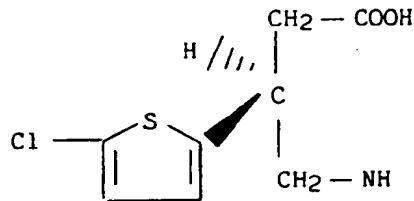
ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

16. Dérivé selon la revendication 1 de formule



ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

17. Dérivé selon la revendication 1 de formule



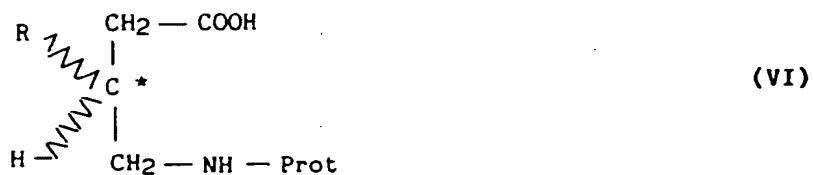
10 ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

18. Procédé de préparation des dérivés de formule (IIA) et (IIB), caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première

- ou bien un dérivé de formule (III) :

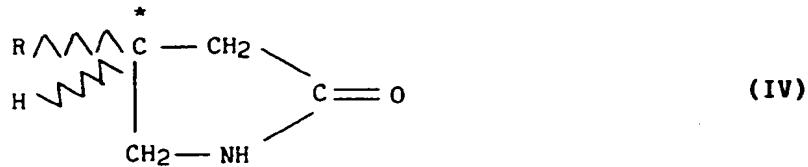


dans laquelle R a la même signification que précédemment, dont on protège la fonction aminée pour obtenir un produit de formule (VI) :



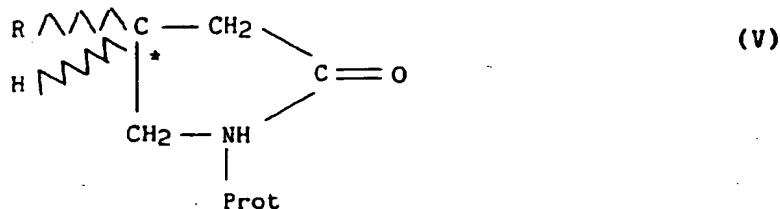
dans laquelle R a la même signification que précédemment et Prot signifie un groupement protecteur,

- ou bien un dérivé de formule (IV) :



10 où R a la même signification que dans la formule I

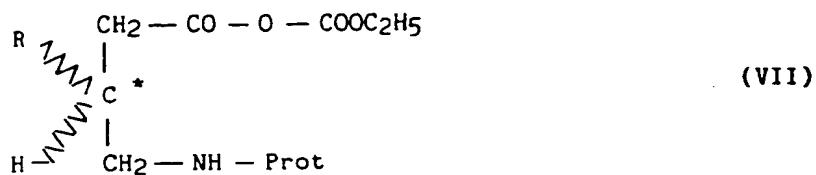
que l'on traite par un agent de protection du groupement NH pour conduire à un composé de formule générale (V) :



15 où R a la même signification que dans la formule I et Prot signifie un groupement protecteur,

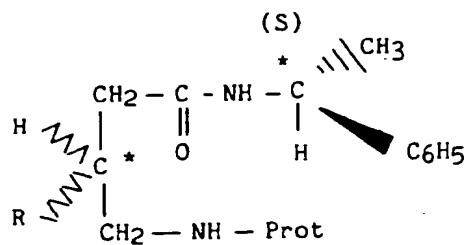
que l'on traite par un agent alcalin pour conduire à un dérivé de formule générale (VI) tel que défini précédemment,

dérivé de formule (VI) qui, quel que soit le procédé selon lequel il a été obtenu, est traité par le chloroformiate d'éthyle et la triéthylamine pour obtenir un produit de formule (VII) non isolé,

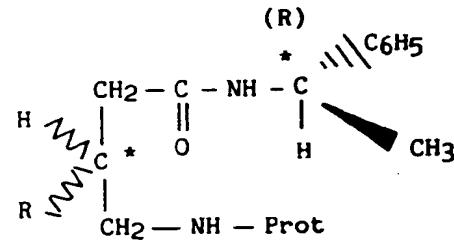


dans laquelle R et Prot ont la même signification que précédemment

dérivé de formule (VII) que l'on traite alors par la (S) (-)- $\alpha$ -méthylbenzylamine pour obtenir un dérivé de formule (VIIIA) ou par la (R)(+)- $\alpha$ -méthylbenzylamine pour obtenir un dérivé de formule (VIIIB)



(VIIIA)

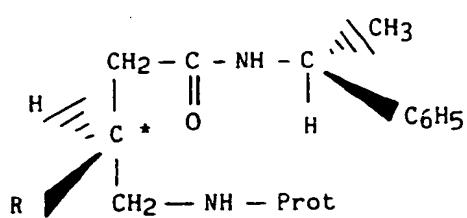


(VIIIB)

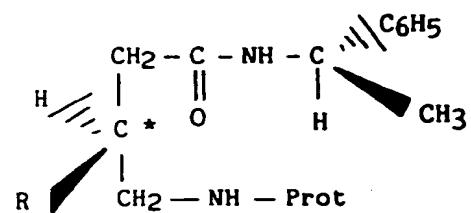
où R et Prot ont la même définition que précédemment

dont on sépare par HPLC les isomères ou bien (R,S.) et (S,S) ou bien (R, R) et (S, R) selon l'isomère de l' $\alpha$ -méthylbenzylamine utilisé pour obtenir les deux isomères (VIIIA) (R, S) et (VIIIA) (S, S) ou (VIIIB) (R, R) et (VIIIB) (S, R) c'est à dire :

d'une part



ou

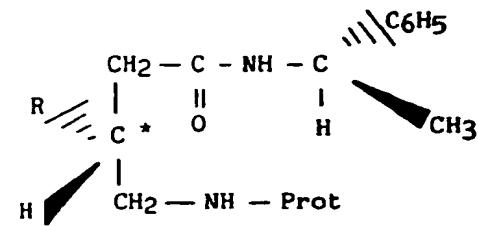
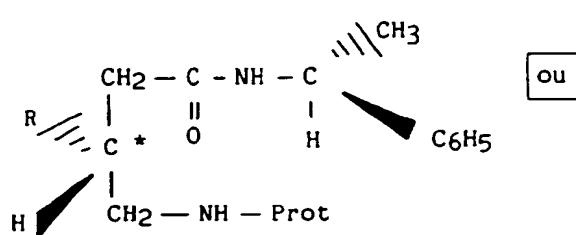


(VIIIA)

(VIIIB)

et

d'autre part

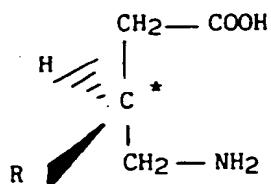


(VIIIA)

(VIIIB)

5 où R et Prot ont la même définition que précédemment,

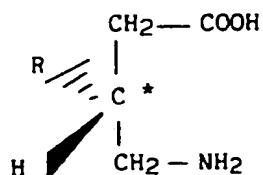
que l'on soumet à hydrolyse acide pour obtenir les dérivés de formule (IIA) :



(IIA)

, d'une part

et (IIB)



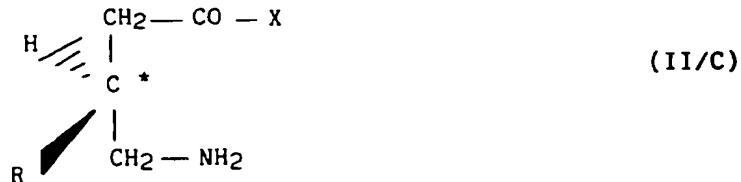
(IIB)

, d'autre part

10

lesquels sont ensuite purifiés si on le désire par un ultime passage sur résine échangeuse d'ions et salifiés si on le souhaite par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

lesquels dérivés de formule II/A peuvent être, si on le désire, transformés par un agent d'halogénéation en leur halogénure de formule (II/C) :



5 cas particulier des dérivés de formule II/A dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'halogène,  $R_2$  un atome d'hydrogène et R a la même signification que dans la formule II/A

et parallèlement, lesquels dérivés de formule II/B peuvent être, si on le désire, transformé par agent d'halogénéation en leur halogénure de formule 10 (II/D) :



cas particulier des dérivés de formule (II/B) dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'halogène,  $R_2$  représente un atome d'hydrogène et R a la même signification que dans la formule (II/B),

15 dérivé de formule (II/A), (II/B), (II/C) ou (II/D) que l'on peut traiter, si on le désire :

- par un dérivé de formule :



dans laquelle  $R_1$  représente un groupement amino, alkyle inférieur amino ou 20 alkoxy inférieur,

pour conduire à des dérivés de formule (IIA) ou (IIB) pour lequel R<sub>1</sub> représente un groupement amino, alkyle inférieur amino ou alkoxy inférieur,

- et si on le désire, par un agent d'alkylation de formule :

5 R<sub>21</sub> - X'

dans laquelle R<sub>21</sub> signifie un groupement alkyle inférieur et X' représente un atome d'halogène,

pour conduire à un dérivé de formule (IIA) ou (IIB), dans lequel R<sub>2</sub> représente un groupement alkyle inférieur,

10 ou bien encore, si on le désire, par un chlorure d'acide de formule :

R<sub>22</sub>Cl

ou un anhydride d'acide de formule :

R<sub>22</sub>O R<sub>22</sub>

15 R<sub>22</sub> signifiant un groupement acyle inférieur, pour conduire à un dérivé de formule (IIA) ou (IIB) dans lequel R<sub>2</sub> représente un groupement acyle inférieur,

dérivé de formule (IIA) ou (II/B), (II/C) ou (II/D) ou leur produit de transformation

20 qui est ensuite, si on le désire, salifié par addition d'une base ou d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

19. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 18 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 contenant au moins un principe actif selon l'une des revendications 1 à 18 utilisables dans le traitement des troubles spastiques, des troubles de la sénescence et de la toux.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	EP-A-0 463 969 (ADIR ET COMPAGNIE) * ligne 23; revendication 1 * ---	1-17, 19	
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 21, 25 Mai 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 176087e, * abrégé *	1-17, 19	
D	& JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.30, no.4, 1987, WASHINGTON US pages 743 - 746 P. BERTHELOT ET AL. ---		
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 9, 2 Septembre 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 92847a, * abrégé * & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.34, no.8, 1991, WASHINGTON US pages 2557 - 2560 P. BERTHELOT ET AL. ---	1-17, 19	
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 13, 30 Septembre 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 136705j, * abrégé * & EUR. J. MED. CHEM., vol.26, no.4, 1991 pages 395 - 402 P. BERTHELOT ET AL. ---	1-17, 19	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (ex-CL-9) C07D A61K
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 19, 11 Novembre 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 207242u, * abrégé * & SPECTROCHIM. ACTA, PART A, vol.47A, no.8, 1991 pages 1071 - 1074 C. VACCHER ET AL. ---	1-17, 19	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche			Examinateur
16 Mars 1995			Frelon, D
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.		
A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général	D : cité dans la demande		
: divulgation non écrite	L : cité pour d'autres raisons		
P : document intercalaire	A : membre de la même famille, document correspondant		

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2722192

N° d'enregistrement  
nationalFA 507898  
FR 9408327

## DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 14, 4 Avril 1994, Columbus, Ohio, US; abstract no. 178527m, * abrégé * & J. CRYSTALLOGR. SPECTROSC. RES., vol.23, no.11, 1993 pages 843 - 848 B. PIRARD ET AL. ----	1-17,19
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 17, 25 Avril 1994, Columbus, Ohio, US; abstract no. 218462v, * abrégé * & J. MOL. STRUCT., vol.301, no.1-3, 1993 pages 199 - 210 C. VACCHER ET AL. -----	1-17,19
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL-6)		
2		
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
16 Mars 1995		Frelon, D
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

